

8. juli 2016

PRODUKTRESUMÉ

for

Epirepress, tabletter 100 mg

0. D.SP.NR.
28636

1. VETERINÆRLÆGEMIDLETS NAVN
Epirepress

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Én tablet indeholder:

Aktivt stof:
Phenobarbital 100 mg

Hjælpestoffer:
Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Tabletter.

Hvide, runde, flade, facetslebne tabletter, diameter 9 mm, mærket med DN på den ene side og en krydsdelekærv på den anden side.

Tabletten kan opdeles i to lige store dele (50 mg phenobarbital i hver).

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Dyrearter
Hund.

4.2 Terapeutiske indikationer
Forebyggelse af krampeanfald, der skyldes generaliseret epilepsi hos hunde.

4.3 Kontraindikationer
Bør ikke anvendes i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof, andre barbiturater eller over for et eller flere af hjælpestofferne.
Bør ikke anvendes til dyr med svært nedsat leverfunktion.

Bør ikke anvendes til dyr med alvorlige renale og/eller kardiovaskulære/respiratoriske lidelser.

4.4 Særlige advarsler

Beslutningen om, hvorvidt behandling med antiepileptika med phenobarbital bør initieres, skal vurderes i hvert enkelt tilfælde og afhænger af antal, hyppighed, varighed og sværhedsgrad af krampeanfald hos hunden.

Tabletterne skal indgives på samme tidspunkt hver dag for at opnå den ønskede effekt.

Nedtrapning eller overgang fra andre typer antiepileptika bør foretages gradvist for at undgå at medføre en stigning i hyppigheden af forekomsten af krampeanfald.

Nogle hunde får ingen epileptiske anfald under behandlingen, nogle hunde får færre anfald, og nogle hunde anses for at være non-responder.

4.5 Særlige forsigtighedsregler vedrørende brugen

Særlige forsigtighedsregler for dyret

Det tilrådes at udvise forsigtighed ved dyr med:

- nedsat lever- og nyrefunktion
- hypovolæmi, anæmi og
- kardiell eller respiratorisk dysfunktion

Risikoen for hepatotoksiske bivirkninger kan reduceres eller forsinkes med den lavest mulige effektive dosis. Monitorering af leverparametre tilrådes i tilfælde af længerevarende behandling.

Det anbefales, at patientens kliniske patologi vurderes 2-3 uger efter behandlingsstart og derefter hver 4. til 6. måned med f.eks. måling af leverenzymmer og serum-galdesyre. Vær opmærksom på, at virkningen af bl.a. hypoksi medfører en stigning i leverenzymniveauet efter et anfald.

Phenobarbital kan øge aktiviteten af serum-alkalisk fosfatase og transaminaser. Dette kan være tegn på ikke-patologiske ændringer, men også på hepatotoksicitet. Derfor tilrådes det at udføre leverfunktionstest ved mistanke om hepatotoksicitet.

Ved stabiliserede epileptiske patienter anbefales det ikke at skifte fra andre phenobarbital-formuleringer til Epirepress 15 mg eller Epirepress 100 mg tabletter. Hvis dette ikke kan undgås, bør der dog træffes yderligere foranstaltninger. Det omfatter hyppigere prøvetagninger af plasmakoncentration for at sikre, at de terapeutiske niveauer opretholdes. En mere regelmæssig monitorering for øgede bivirkninger og hepatisk dysfunktion bør gennemføres, indtil en stabilisering kan bekræftes.

Nedtrapning af behandling med phenobarbital-formuleringer bør foretages gradvist for at undgå en stigning i hyppigheden af forekomsten af krampeanfald.

Grundet formuleringen bør produktet ikke anvendes til hunde, der vejer under 20 kg.

Særlige forsigtighedsregler for personer, der administrerer lægemidlet

Barbiturater kan forårsage overfølsomhed. Personer med kendt overfølsomhed over for barbiturater bør undgå kontakt med veterinærlægemidlet.

Utsigtet indtagelse kan medføre forgiftning, hvilket kan være dødeligt, især for børn. Udvis ekstrem opmærksomhed overfor at børn ikke kan komme i kontakt med veterinærlægemidlet.

Phenobarbital er teratogent og kan være toksisk for ufødte børn og børn, der ammes. Stoffet kan påvirke hjernen under udvikling og føre til kognitive forstyrrelser. Phenobarbital udskilles i modermælk. Gravide kvinder, kvinder i den fødedygtige alder og ammende kvinder bør undgå indtagelse ved hændeligt uheld og længerevarende hudkontakt med veterinærlægemidlet. For at undgå utilsigtet indtagelse af tabletter skal glasset lukkes straks efter udtagning af det antal tabletter, der er nødvendig for én dosis. Det tilrådes at bruge engangshandsker under administration af veterinærlægemidlet for at reducere hudkontakt.

I tilfælde af utilsigtet indtagelse skal der søges øjeblikkelig lægehjælp, og sundhedspersonalet skal informeres, at der er tale om forgiftning med barbiturater. Vis indlægssedlen eller etiketten til lægen. Om muligt skal lægen informeres om tidspunkt for indtagelse og indtaget mængde, da disse oplysninger kan bidrage til at sikre en korrekt behandling.

Vask hænder grundigt efter brug.

Andre forsigtighedsregler

-

4.6 Bivirkninger

I ualmindelige tilfælde kan forekomme ataksi, somnolens, apati og svimmelhed ved behandlingsstart. I nogle tilfælde kan disse virkninger vedvare under hele behandlingen. Almindeligvis får sedation og ataksi signifikant betydning, når serumniveauet når den høje ende af det terapeutiske interval.

I meget sjældne tilfælde kan polyuri, polydipsi og polyfagi forekomme ved gennemsnitlige eller højere terapeutisk aktive serumkoncentrationer, men disse virkninger er sædvanligvis forbigående og forsvinder ved fortsat medicinering.

Der kan forekomme en paradoks hyperexcitabilitet, især ved starten af behandlingen. En dosisreduktion er ikke nødvendig, eftersom denne hyperexcitabilitet ikke er forbundet med overdosering.

Høje plasmakoncentrationer ($> 35\text{--}40\text{ }\mu\text{g/ml}$) kan være forbundet med hepatotoksicitet. Behandling med phenobarbital kan sænke hundens niveau af total thyroxin (TT4) eller frit thyroxin (FT4). Dette behøver dog ikke nødvendigvis at indikere hypothyroidisme. Behandling med thyroideahormonsubstitution bør kun iværksættes, hvis der er kliniske tegn på sygdommen.

Phenobarbital kan have skadelige virkninger på stamceller fra knoglemarv. Følgerne er immunotoksisk pancytopeni og/eller neutropeni. Disse reaktioner forsvinder efter behandlingsophør.

Overfladisk nekrolytisk dermatitis kan forekomme efter indgift af phenobarbital. Den indgivne dosis bør reduceres, hvis bivirkningerne er alvorlige.

Hyppigheden af bivirkninger er defineret som:

- Meget almindelig (mere end 1 ud af 10 dyr, der viser bivirkninger i løbet af en behandling)
- Almindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 100 dyr)
- Ualmindelige (mere end 1, men mindre end 10 dyr i 1.000 dyr)
- Sjældne (mere end 1, men mindre end 10 dyr ud af 10.000 dyr)
- Meget sjældne (mindre end 1 dyr ud af 10.000 dyr, herunder isolerede rapporter)

4.7 Drægtighed, diegivning eller æglægning

Drægtighed

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Laboratorieundersøgelser har indikeret, at phenobarbital påvirker den prænatale vækst, især medførende permanente ændringer i den neurologiske og seksuelle udvikling. En tendens til neonatal blødning har været sat i forbindelse med behandling med phenobarbital under drægtighed.

Epilepsi hos moderen kan være en yderligere risikofaktor for en forringet udvikling af fosteret. Derfor bør drægtighed så vidt muligt undgås hos epileptiske hunde. I tilfælde af drægtighed skal risikoen for, at lægemidlet kan medføre flere medfødte defekter afvejes i forhold til risikoen ved behandlingsophør i drægtighedsperioden. Det frarådes at ophøre med behandlingen, men doseringen bør holdes så lav som muligt.

Phenobarbital passerer placenta og ved høje doser kan (reversible) afvænnings symptomer hos nyfødte ikke udelukkes.

Lægemidlets sikkerhed under hundens drægtighed er ikke påvist.

Diegivning

Må kun anvendes i overensstemmelse med den ansvarlige dyrlæges vurdering af risk-benefit-forholdet.

Phenobarbital udskilles i modermælk i små mængder og diende unger skal monitoreres nøje for uønskede sedative virkninger. Tidlig afvænnning kan være en mulighed. Hvis der forekommer somnolens/sedative virkninger (der kan påvirke ungernes evne til at die) hos nyfødte, diende hvalpe, bør der vælges en kunstig diegivning.

Lægemidlets sikkerhed under hundens diegivning er ikke fastlagt.

4.8 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

En terapeutisk dosis phenobarbital til antiepileptisk behandling kan i betydelig grad inducere plasmaproteiner (såsom α 1-acid glycoprotein, AGP), som binder lægemidler. Phenobarbital kan reducere effekten af visse lægemidler, da det kan forøge metaboliseringshastigheden ved at inducere lægemiddelmetaboliserende enzymer i levermikrosomer. Der skal derfor udvises særlig opmærksomhed på farmakokinetik og dosering af samtidigt anvendte lægemidler. Koncentrationen i plasma af en række lægemidler (f.eks. cyclosporin, thyroïdhormoner, theophyllin, antiepileptika, chloramphenicol, kortikosteroider, doxycyclin, betablokkere og metronidazol) reduceres ved samtidig administration af phenobarbital. Pålideligheden af hormonale kontraceptiva sænkes.

Samtidig anvendelse med andre lægemidler, der har en centraldæmpende effekt (som f.eks. narkotiske analgetika, morfinderivater, phenothiaziner, antihistaminer, clomipramin og chloramphenicol), kan forøge effekten af phenobarbital.

Cimetidin og ketoconazol inhiberer leverenzymen: samtidig anvendelse med phenobarbital kan inducere forøgelse af serumkoncentrationen af phenobarbital. Phenobarbital kan reducere absorptionen af griseofulvin. Samtidig anvendelse med kaliumbromid forøger risikoen for pancreatitis. Anvendelse af phenobarbitaltabletter sammen med primidon anbefales ikke, da primidon især metaboliseres til phenobarbital.

Følgende lægemidler kan nedsætte konvulsionstærsklen: quinoloner, høje doser af β -lactamantibiotika, theophyllin, aminophyllin, cyclosporin og propofol m.fl.). Medicin, som

kan ændre anfaldstærsklen, bør kun anvendes, hvis det er absolut nødvendigt, og når der ikke findes et mere sikkert alternativ.

4.9 Dosering og indgivelsesmåde

Den nødvendige dosis varierer i en vis grad mellem individer og i forbindelse med lidelsens art og sværhedsgrad.

Indgivelsesvej

Kun beregnet til oral indgivelse til hunde.

Dosering

Den anbefalede startdosis er 2,5 mg phenobarbital pr. kg legemsvægt to gange dagligt.

Denne dosis kan justeres på baggrund af klinisk effekt, blodkoncentration og forekomst af bivirkninger.

Den serumkoncentration af phenobarbital, der anses for at være terapeutisk aktiv ligger i intervallet 20-40 µg/ml.

Steady state serumkoncentrationen opnås først 1-2 uger efter iværksættelse af behandlingen. Lægemidlet opnår sin fulde virkning efter ca. 2 uger, og dosis bør ikke øges i denne periode.

Serumkoncentrationen af phenobarbital kan kontrolleres, når steady state er opnået. Hvis den er mindre end 20 µg/ml, og/eller anfaldene ikke er under kontrol, kan dosis øges med 20 % ad gangen med samtidig monitorering af phenobarbital serumniveauet. Hvis anfaldene vender tilbage, kan dosis øges til en maksimal serumkoncentration på 40 µg/ml. Høje plasmakoncentrationer kan være forbundet med hepatotoksicitet.

Tabletten kan opdeles i to lige store dele (50 mg phenobarbital i hver). Yderligere opdeling i kvarte må kun foretages for at gøre det nemmere at give tabletten til hunden.

Af hensyn til en nøjagtig dosering bør hunde, der vejer under 20 kg, starte behandlingen med Epiress 15 mg tabletter.

4.10 Overdosering

Symptomer

Overdosering kan medføre koma, alvorlig respirations- og kardiovaskulær depression, hypotension og chok, der kan føre til nyresvigt og død.

Foranstaltninger

De primære behandlingsforanstaltninger er intensiv symptomatisk og supportiv behandling med særlig fokus på opretholdelse af kardiovaskulære, respiratoriske og renale funktioner samt på elektrolytbalancen. Behandling af overdosering kan om nødvendigt bestå af ventrikelskylning med indgift af aktivt kul.

Der findes ingen specifik modgift, men CNS-stimulanter (f.eks. doxapram) kan stimulere respirationscenteret. Giv iltbehandling.

4.11 Tilbageholdelsestid

Ikke relevant.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

Farmakoterapeutisk gruppe: antiepileptika/barbiturater og derivativer
ATCvet-kode: QN03AA02

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Phenobarbitals antiepileptiske effekter skyldes sandsynligvis mindst to mekanismer: Nedsat monosynaptisk transmission, der formodentlig medfører reduceret neuronal excitabilitet, og en stigning i motor cortex' tærskel for elektrisk stimulering.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Phenobarbital er en svag syre og absorberes derfor godt fra mave/tarmkanalen efter oral indgift til hunde, selvom maksimal plasmakoncentration først opnås 4-6 timer efter indgift.

Distribution

Phenobarbitals plasmaproteinbinding er 45 %, og distributionvolumen er $0,7 \pm 0,15$ l/kg. En steady state serumkoncentration opnås 8-15,5 dage efter iværksættelse af behandlingen. Phenobarbital er rimelig fedtopløselig og krydser blod-hjerne-barrieren langsomt. Barbiturat-virkningen udvikles derfor langsomt, men vedvarer i længere tid. Grundet phenobarbitals moderate fedtopløselighed sker redistribution til adipøst væv langsomt. Phenobarbital krydser placentabarrieren og udskilles i modermælk.

Metabolisme

Phenobarbital omdannes i leveren til p-hydroxy-phenobarbital, som - grundet en ringere antiepileptisk effekt - ikke længere bidrager signifikant til phenobarbitals aktivitet. Barbiturater medfører induktion af enzymer og accelererer derved nedbrydningen af dem selv.

Elimination

Ca. 25 % af den indgivne dosis udskilles i urinen i uomdannet form (eliminationshalveringstid: 37-75 timer), og ca. 75 % udskilles som p-hydroxy-phenobarbital glucuronid og sulfatderivater og som p-hydroxy-phenobarbital. Efter daglig indgift af 5,5 mg phenobarbital pr. kg legemsvægt i 90 dage ses en lavere eliminationshalveringstid (fra $88,7 \pm 19,6$ til $47,5 \pm 10,7$ timer).

Under alkaliske forhold accelereres udskillelsen af phenobarbital i urinen.

Der er stor individuel variation i graden af omsætningen af phenobarbital, som skyldes phenobarbitals effekt på mikrosomale leverenzymer. Variationer i eliminationshalveringstiden ses ikke kun dyrene imellem men også i det enkelte dyr.

5.3 Miljømæssige forhold

-

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Majsstivelse
Gelatine

Lactose monohydrat
Stearinsyre
Vandfri, kolloid silica

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

I salgspakning: 5 år

Efter første åbning af den indre emballage: 3 måneder

Ubrugte opdelte tabletter skal kasseres efter 24 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale beholder.

Dette veterinærlægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.
Opdelte tabletter kan opbevares i 24 timer i passende pillebeholdere.

6.5 Emballage

Æske indeholdende et brunt glas eller en hvid plastbeholder.

Glassene (glastype III) er lukket med et børnesikret plastlåg og en polyetylenindsats.

De hvide plastbeholdere (polyteylen) er lukket med et hvidt, børnesikret skruelåg af polypropylen.

Pakningsstørrelser:

- Glas: 1 x 30, 3 x 30 (= 90 tabletter) eller 6 x 30 tabletter (= 180 tabletter)
- Plastbeholder 50, 60, 100, 120 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse af rester af lægemidlet eller affald

Ikke anvendte veterinærlægemidler, samt affald heraf bør destrueres i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

22335 Hamburg

Tyskland

Repræsentant

Virbac Danmark A/S

Profilvej 1

6000 Kolding

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

51845

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

6. februar 2014

- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**
8. juli 2016
- 11. UDLEVERINGSBESTEMMELSE**
A